

آیا سطوح سرمی تیروتروپین در محدوده طبیعی با نمایه توده بدنی مرتبط می باشد؟

لادن مهران^۱، مریم دلشاد^۱، عطیه آموزگار^۱، میترا هاشمی نیا^۱، حسین دلشاد^۱، فریدون عزیزی^{۱*}

چکیده

مقدمه: گزارش های مربوط به ارتباط میان غلظت سرمی تیروتروپین و نمایه توده بدنی (BMI) در افراد با عملکرد نرمال تیروئید محدود بوده و متفاوت می باشد. هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین سطح سرمی تیروتروپین در محدوده رفرانس و نمایه توده بدنی بود.

روش ها: ۱۵۸۱ فرد بدون سابقه بیماری تیروئید در قالب مطالعه قند و لیپید تهران در بررسی مقطعی به صورت تصادفی وارد مطالعه شدند. سطح تیروتروپین سرم و آنتی بادی ضد پراکسیداز در نمونه سرمی ناشتای افراد اندازه گیری شد. قد و وزن اندازه گیری و نمایه توده بدن محاسبه گردید.

یافته ها: غلظت سرمی تیروتروپین در محدوده نرمال ارتباط مثبت و معنی داری با نمایه توده بدنی داشت ($P < 0.002$) به گونه ای که هر واحد افزایش $1 \mu\text{u/ml}$ در غلظت سرمی TSH با افزایش 0.31 kg/m^2 در میانگین BMI همراه بود ($P < 0.002$)، $CI = 0.1 - 0.5$ ؛ 95%). این ارتباط مثبت و معنی دار بعد از کنترل برای جنس، فعالیت بدنی و سیگار و حتی در زیر گروه افراد بدون بیماری تیروئید اتوایمیون (بدون وجود TPO Ab) همچنان حفظ شد. ارتباط بین سطوح سرمی TSH و نمایه توده بدنی فقط در افراد غیرسیگاری وجود داشت ($P < 0.004$).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه تأییدی است بر این موضوع که غلظت سرمی تیروتروپین در محدوده رفرانس، یکی از عوامل مؤثر بر نمایه توده بدنی در افراد غیر سیگاری می باشد.

واژگان کلیدی: نمایه توده بدن، سطوح تیروتروپین، عملکرد تیروئید

۱- مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده علوم غدد دوران ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* **نشانی:** تهران، اوین، جنب بیمارستان طالقانی، پلاک ۲۴، مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده علوم غدد دوران ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰، نامبر: ۰۲۱-۲۲۴۱۶۲۶۴، پست الکترونیک: azizi@endocrine.ac.ir

مقدمه

روش‌ها

چاقی با بسیاری از بیماری‌ها همچون دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، افزایش فشار خون، سرطان‌ها و تمامی علل مرگ و میر همراه است [۱،۲]. در طی ۲۰ سال گذشته چاقی تبدیل به یک بیماری همه‌گیر در سراسر جهان شده است [۳]. افزایش کالری دریافتی روزانه، کاهش میزان فعالیت بدنی، قطع مصرف سیگار، مشکلات اقتصادی-اجتماعی و نیز ژنتیک به عنوان عوامل پیش‌بینی کننده چاقی در نظر گرفته می‌شوند [۴،۵].

هورمون‌های تیروئیدی از طریق تغییر میزان متابولیسم پایه بر وزن بدن موثر هستند. این مسئله به خوبی شناخته شده است که کم کاری تیروئید با افزایش وزن همراه بوده و کاهش وزن نیز یکی از پیامدهای پرکاری تیروئید در بیماران است [۶]. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سطوح پایین هورمون‌های تیروئیدی حتی در محدوده طبیعی، می‌تواند با افزایش وزن و یا چاقی در ارتباط باشد [۷،۸]. هرچند مطالعات دیگر در این زمینه ارتباط معنی‌داری پیدا نکرده‌اند [۹]. در مطالعه HUNT در نروژ در منطقه‌ای با کفایت ید بر روی ۲۷۰۹۷ نفر کم کاری تیروئید با نمایه توده بدن (BMI) بالا در افراد سیگاری و غیر سیگاری ارتباط معنی‌داری داشتند [۱۰]. در مطالعه‌ای در استرالیا روی ۱۸۵۳ نفر با عملکرد طبیعی تیروئید، تغییرات اندک در غلظت T4 آزاد با تغییر در BMI افراد غیر سیگاری همراه بود. اگرچه هیچ ارتباط معنی‌داری بین BMI و TSH^۲ در هر دو گروه سیگاری و غیر سیگاری وجود نداشت [۱۱]. اما در مطالعه دیگری که بر روی ۱۰۶۱۹ نفر آزمودنی در شمال نروژ انجام شد، فقط در افراد غیر سیگاری رابطه‌ای معنی‌دار بین BMI و TSH به اثبات رسید [۸]. با در نظر گرفتن نتایج متفاوت مطالعات مختلف در این زمینه، لذا مطالعه حاضر جهت ارزیابی ارتباط بین سطوح رفرانس TSH سرم و مقادیر نمایه توده بدنی طراحی شد.

این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۸۵ در غالب مطالعه قند و لپید تهران (TLGS) انجام شد. TLGS یک مطالعه همه‌گیر شناسی مبتنی بر جامعه است که در سال ۱۳۷۸ جهت تعیین میزان شیوع و بروز عوامل بیماری‌های قلبی-عروقی بر روی ۱۵۰۰۵ نفر شهروند تهرانی اجرا شد. در این منطقه که ساکنان آن از نظر دریافت ید در حد کفایت می‌باشند، ۱۹۹۹ نفر بزرگسال بالای ۲۰ سال به طور تصادفی جهت شرکت در مطالعه حاضر انتخاب شدند. پرسشنامه‌ای مربوط به اطلاعات شخصی، تاریخچه گواتر، کم کاری یا پرکاری تیروئید، مصرف هورمون‌های تیروئیدی یا سایر داروها، مصرف سیگار و فعالیت بدنی برای تمامی آزمودنی‌ها توسط خود افراد تکمیل شد. افرادی که دارای اختلالات غده تیروئید بودند و یا داده‌های مربوط به قد، وزن، عادات مصرف سیگار و یا فعالیت بدنی آنها ناقص بود از مطالعه خارج شدند که در نهایت اطلاعات مربوط به ۱۵۸۱ نفر (۷۹٪) آزمودنی در این مطالعه مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. وزن بر حسب کیلوگرم، با حداقل پوشش و بدون کفش با ترازوی دیجیتالی (با مارک تجاری سکا: ۱۵۰-۰/۱ کیلوگرم) و با دقت ۱۰۰ گرم، و قد با استفاده از متر نواری ثابت شده به دیوار در وضعیت ایستاده و بدون کفش در حالت مماس بودن شانه و پاشنه‌ها به دیوار، با خطای ۰/۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. BMI با تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر برای تک افراد محاسبه گردید. برای برآورد سطوح فعالیت بدنی از پرسشنامه استاندارد تعدیل شده فعالیت بدنی (MAQ)^۳ که توسط پزشکان پرسشگر آموزش دیده تکمیل شده بود، استفاده گردید [۱۳]. میزان فعالیت بدنی افراد بر حسب MET-min/wk محاسبه و به دو گروه فعال ($\text{MET-min/wk} > 600$) و غیر فعال ($\text{MET-min/wk} \leq 600$) تقسیم‌بندی شدند. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC)^۴ این سطح از شدت فعالیت را برای سلامت افراد مفید دانسته است. پایایی بالا و روایی متوسط پرسشنامه ترجمه شده MAQ در بین جمعیت بزرگسال

1. BMI: Body mass index

2. TSH: Thyroid stimulating hormone

3. MAQ: Modifiable activity questionnaire

افرادی که TSH سرم آنها در محدوده طبیعی ($0.8-5.0 \mu\text{U/ml}$) - 0.3 بود یوتیروئید در نظر گرفته شدند. در این مطالعه به دلیل حجم کم نمونه در گروه‌های تحت بالینی و بالینی، این گروه‌ها به صورت مجزا مورد بررسی قرار نگرفتند.

روش‌های آماری

مدل رگرسیون خطی جهت ارزیابی ارتباط بین TSH (متغیر مستقل) و BMI (متغیر وابسته) استفاده شد. در این مدل سن، فعالیت بدنی و عادات مصرف سیگار به عنوان متغیر همراه به مدل اضافه شد. در این مطالعه براساس نمودار هستیوگرام BMI دارای توزیع نرمال بود. آنالیزها برای افرادی که دارای محدوده طبیعی TSH سرمی بودند و نیز در یک زیر گروه از افرادی که TPOAb آنها منفی بود، انجام شد. افراد مورد مطالعه به سه گروه افراد با عملکرد طبیعی تیروئید (Euthyroidism)، کم‌کاری و پرکاری تیروئید تقسیم شدند. همچنین در گروه افراد با عملکرد طبیعی تیروئید براساس ثلث سطوح TSH (TSH tertile) به سه گروه ($0.8-1.3$ ، $1.3-2.2$ ، $2.2-5.0$) تقسیم‌بندی شدند. از آزمون ANCOVA جهت مقایسه میانگین BMI در بین ۵ گروه عملکردی تیروئید هایپو و هایپر تیروئید استفاده شد. در آزمون رگرسیون لوجستیک، گروهی که TSH آنها بین $0.3-1.3$ بود به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شد و نسبت شانس برای متغیر چاقی در سایر گروه‌ها مورد بررسی قرار گرفت. تمامی آنالیزها برای سن، جنس و عادات مصرف سیگار (افراد غیرسیگاری، سیگاری و مصرف کننده در گذشته) تعدیل شدند. سپس آنالیزها برای دو گروه سیگاری و غیر سیگاری به صورت مجزا انجام گرفت. سطح معنی‌داری کمتر از 0.05 در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۵۸۱ نفر شامل ۷۰۱ مرد (44.3%) و ۸۸۰ زن (55.7%) شرکت داشتند که ۱۲۵۰ نفر از آنها (79.1%) غیر سیگاری، ۱۸۶ نفر (11.8%) سیگاری و ۱۴۰ نفر (8.9%) نیز در گروه مصرف کننده سیگار در گذشته (ex-smoker) قرار داشتند. میانگین سنی آزمودنی‌ها 52 ± 13 سال

تهرانی به اثبات رسیده است. جهت انطباق اندازه‌گیری‌ها عادات مصرف سیگار به صورت افراد غیرسیگاری (non-smoker)، مصرف کننده در گذشته (ex-smoker) و مصرف کننده به طور روزانه (current-smoker) تقسیم شدند.

اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی

سرم ناشتای هر کدام از شرکت کنندگان جهت اندازه‌گیری TSH سرم و TPOAb در دمای $70-70$ درجه سانتی‌گراد فریز و نگه‌داری شد. در افرادی که مقادیر TSH سرمی آنها غیر نرمال بود، T_4 کل سرم (TT_4) و T_3 اندازه‌گیری و مقدار شاخص T_4 آزاد (FT_4I) محاسبه شد. محدوده طبیعی TSH سرم در جمعیت مورد بررسی $0.8-5.0 \mu\text{U/ml}$ بود که براساس صدک $2/5$ تا $97/5$ تعیین شده بود [۱۴]. غلظت سرمی TSH با IRMA و T_4 کل (TT_4) با کمک روش RIA اندازه‌گیری شدند (کیت ایزوتوپ، بوداپست، مجارستان). ضریب تغییرات بیرونی و درونی آزمون برای تمامی متغیرهای اندازه‌گیری شده به ترتیب $3/1$ و $3/8$ درصد بود. برداشت T_3 نشاندار (T_3u) با استفاده از روش Eliza اندازه‌گیری شد (کیت الیزا، پیشناز طب، تهران، ایران). اندکس تیروکسین آزاد (FT_4I) از حاصل ضرب T_4 در مقادیر T_3u محاسبه شد. مقادیر طبیعی FT_4I بین $1/13$ تا $4/6$ و ضریب تغییرات بیرونی و درونی آزمون به ترتیب $4/1$ تا $5/5$ بود. با کمک روش Eliza سطوح TPOAb اندازه‌گیری و مقادیر بیشتر از 40 IU/ml به عنوان TPOAb مثبت در نظر گرفته شد.

تعاریف

پرکاری و کم‌کاری تیروئید از قرار زیر می‌باشد (براساس مقادیر رفرانس TSH در جمعیت مطالعه): کم‌کاری تحت بالینی تیروئید: FT_4I بین $1/13$ تا $4/6$ همراه با TSH بیشتر از $5.0 \mu\text{U/ml}$ ؛ کم‌کاری بالینی تیروئید: TSH بیشتر از $5.0 \mu\text{U/ml}$ و FT_4I کمتر از $1/13$ ؛ پرکاری تحت بالینی تیروئید: TSH کمتر از $0.3 \mu\text{U/ml}$ و FT_4I بین $4/6-1/13$ ؛ پرکاری بالینی تیروئید: TSH کمتر از $0.3 \mu\text{U/ml}$ با FT_4I بیشتر از $4/6$ [۱۴].

در افراد غیرسیگاری دیده شد ($P < 0.004$). در افراد غیر سیگاری با افزایش TSH $1 \mu\text{U/ml}$ ، میانگین BMI به میزان 0.36 kg/m^2 ($p < 0.03$)، $95\% \text{ CI} = 0.1 - 0.6$ افزایش می‌یافت. سپس آنالیزها به صورت جداگانه برای زن و مرد انجام شد و این ارتباط معنی‌دار فقط در گروه زنان باقی ماند ($p < 0.05$).

میانگین BMI در ۵ گروه عملکرد تیروئید (کم‌کاری تیروئید، سه گروه افراد با TSH در محدوده نرمال و پرکاری تیروئید) روند صعودی داشت ($P < 0.001$) (جدول ۲). از بین ۵ گروه عملکرد تیروئید، فقط در گروه کم‌کاری تیروئید ارتباط معنی‌داری بین نسبت شانس ابتلا به چاقی و عملکرد تیروئید دیده شد. در بقیه گروه‌ها چاقی با سطوح TSH در ارتباط نبود.

نتایج حاصل از آزمون رگرسیون خطی ارتباط معنی‌دار بین مقادیر TSH سرم و دور کمر را فقط در زنان نشان داد که به ازاء هر واحد افزایش دور کمر به اندازه 0.8 میلی‌متر افزایش پیدا می‌کرد.

بود که ۱۴۵۵ نفر (۹۲٪) عملکرد طبیعی تیروئید، ۸۵ نفر (۵/۴٪) کم‌کاری تیروئید و ۴۱ نفر (۲/۶٪) نیز پرکاری تیروئید داشتند.

بین TSH سرم و BMI افرادی که عملکرد طبیعی تیروئید داشتند هم در کل جمعیت و هم در افراد غیر سیگاری ارتباط مثبت و معنی‌دار دیده شد. همچنین به ازاء هر واحد افزایش TSH بر حسب $\mu\text{U/ml}$ ، میانگین BMI به میزان 0.31 kg/m^2 ($95\% \text{ CI} = 0.1 - 0.5$)، $p < 0.002$ ، $R^2 = 0.02$ افزایش می‌یافت و این سطح معنی‌داری پس از تعدیل شدن برای فعالیت بدنی و مصرف سیگار نیز باقی می‌ماند ($P < 0.01$). در افراد با عملکرد نرمال تیروئید و TPOAb منفی، به ازاء هر واحد افزایش در TSH بر حسب $\mu\text{U/ml}$ ، میانگین BMI به میزان 0.40 kg/m^2 ($R^2 = 0.03$)، $p < 0.001$ ، $95\% \text{ CI} = 0.2 - 0.6$ افزایش می‌یافت و با تعدیل کردن برای فعالیت بدنی و مصرف سیگار سطح معنی‌داری باقی می‌ماند. در آنالیزهای طبقه‌بندی شده در افراد سیگاری و غیر سیگاری، وجود ارتباط معنی‌دار بین BMI و TSH فقط

جدول ۱- رگرسیون خطی بین BMI و متغیرهای وابسته در افراد با عملکرد طبیعی تیروئید و افراد زیر گروه با مقادیر TPOAb منفی

متغیرهای مستقل	افراد با عملکرد طبیعی تیروئید			افراد زیر گروه با مقادیر TPOAb منفی		
	B*	%95 CI	P†	B	%95 CI	P
TSH	0.31	0.116-0.505	<0.002	0.4	0.17-0.62	<0.001
سن	0.18	0.001-0.36	<0.04	0.18	-0.001-0.37	<0.05

* Unstandardized regression coefficient

† P value < 0.05 was statistically significant.

جدول ۲- میانگین BMI در ۵ گروه عملکردی تیروئید در کل جمعیت، افراد مصرف کننده سیگار و غیر سیگاری

P-value	Hypothyroid* Upper tertile Middle tertile Lower tertile Hyperthyroid*					TSH ($\mu\text{U/ml}$)
	(>5/8)	(2/2-5/8)	(1/3-2/2)	(0/3-1/3)	(<0/3)	
<0.001	کل جمعیت					تعداد
	۸۵	۵۱۵	۴۶۷	۴۶۸	۴۱	
<0.1	مصرف کننده سیگار					تعداد
	۷	۵۴	۴۷	۷۳	۵	
<0.004	غیر سیگاری					تعداد
	۷۸	۴۶۱	۴۲۰	۳۹۵	۳۶	

*Hyper and hypothyroid in our study includes both clinical and subclinical types of thyroid dysfunction

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که بین کاهش مقادیر TSH سرم و افزایش مقدار BMI در افراد با عملکرد طبیعی تیروئید ارتباط معنی‌داری وجود دارد. این ارتباط فقط در افراد غیرسیگاری باقی ماند که نشان می‌دهد تاثیر مصرف سیگار بر این ارتباط می‌باشد. همچنین احتمال شانس ابتلا به چاقی در هر سه ثلث گروه افراد با عملکرد تیروئید طبیعی (TSH) یکسان بود.

گزارش‌های در مورد ارتباط بین عملکرد تیروئید در افراد یوتیروئید و BMI ضد و نقیض می‌باشد و به خوبی مشخص نیست که آیا مصرف سیگار می‌تواند به عنوان یک تعدیل کننده در این ارتباط باشد یا خیر. Nyrnes و همکاران در مطالعه‌ای که در Northern Norway روی ۶۱۶۴ نفر انجام دادند فقط در افراد غیر سیگاری ارتباط مثبت و معنی‌دار بین BMI و TSH مشاهده کردند [۸]. اما در مطالعه HUNT که بر روی ۲۷۰۹۷ نفر انجام شد ارتباط بین عملکرد پایین تیروئید و مقادیر بالای BMI در هر دو گروه سیگاری و غیرسیگاری یکسان بود.

در مطالعه Knudsen و همکاران که بر روی ۴۰۸۲ نفر دانمارکی که دچار کمبود ید بودند انجام شد، بین مقادیر مختلف TSH با BMI و چاقی ارتباط مثبت و معنی‌دار و بین مقادیر T₄ آزاد و BMI ارتباط منفی و معنی‌دار مشاهده کردند. البته در این مطالعه آنالیزها برای افراد سیگاری و غیر سیگاری به طور جداگانه انجام نشده بود [۷]. در مطالعه سلامت Busselton، بر روی ۲۱۰۸ فرد یوتیروئید، در افراد غیر سیگاری بین مقادیر T₄ آزاد و BMI اختلاف کمی دیده شد اما ارتباط معنی‌داری بین TSH و BMI دیده نشد [۱۱]. همچنین در مطالعه Manji و همکاران بر خلاف مطالعه حاضر، بین مقادیر مختلف هورمون‌های تیروئید در افراد با عملکرد طبیعی و BMI ارتباط معنی‌داری را گزارش نکردند [۹]. نتایج ضد و نقیض حاصل از مطالعات مختلف می‌تواند به دلیل اختلاف در طراحی مطالعات، تعداد حجم نمونه متفاوت، روش‌های گوناگون اندازه‌گیری، شرایط متفاوت فردی (دموگرافیک) و میزان ید دریافتی آزمودنی‌ها باشد.

وجود ارتباط بین عملکرد تیروئید و نمایه توده بدن احتمالاً به خاطر اثر هورمون‌های تیروئیدی بر بافت چربی است. ارتباط بین میزان متابولیسم پایه، گرمایی و عملکرد تیروئید به خوبی شناخته شده است [۱۵]. کاهش میزان متابولیسم پایه و افزایش وزن [۱۶] می‌تواند دلیلی بر ارتباط بین سطح سرمی هورمون‌های تیروئید و افزایش وزن باشد و مؤید این موضوع که با درمان پرکاری و کم‌کاری تیروئید مشکلات مربوط به کاهش وزن [۱۷] و افزایش [۱۸] نیز حل خواهد شد. نتایج حاصل از این بررسی نیز نشان داد که با افزایش سطح سرمی TSH مقدار BMI افزایش خواهد یافت، هرچند تغییرات مشاهده شده نتوانست شیوع چاقی را در بین گروه‌های مختلف TSH پیش‌بینی نماید. از طرف دیگر وجود هورمون‌هایی مثل لپتین و آدیپوکینازهای مترشحه از بافت چربی می‌تواند بر عملکرد تیروئیدی مؤثر باشند [۱۹]. مطالعات بالینی انجام شده گزارش کرده‌اند که کاهش وزن در افراد چاق می‌تواند سطح هورمون‌های تیروئیدی را کاهش [۲۰،۲۱] داده و یا در افراد دچار بی‌اشتهایی عصبی افزایش هورمون‌های تیروئیدی [۲۲] با افزایش وزن همراه باشد.

در مطالعه حاضر پس از تفکیک آنالیزها بر حسب جنس، بین BMI و TSH هیچ ارتباط معنی‌داری دیده نشد اما همین ارتباط در افراد TPOAb منفی باقی ماند. بر خلاف نتایج حاصل در مطالعه‌ای که در اسپانیا انجام شد ارتباط معنی‌داری که بین BMI و TSH در افراد با عملکرد طبیعی تیروئید دیده شد که در زیرگروه افراد با TPOAb منفی از بین رفت [۲۳].

مصرف سیگار به خاطر داشتن ترکیباتی همچون نیکوتین، با افزایش میزان انرژی مصرفی پایه سبب کاهش وزن بدن می‌شود لذا معمولاً با ترک مصرف آن افزایش وزن دیده می‌شود [۲۴]. از طرف دیگر مصرف سیگار بر عملکرد تیروئید اثرات پیچیده‌ای دارد [۲۵،۲۶] که در برخی از مطالعات غلظت کمتر TSH سرمی در افراد سیگاری نسبت به افراد غیر سیگاری گزارش شده است [۲۷،۲۸]. در مطالعه حاضر ارتباط مثبت بین BMI و TSH فقط در افراد غیر سیگاری دیده شد. نقاط قوت این مطالعه وجود تعداد زیاد شرکت کنندگان، تعدیل دقیق برای سن، جنس،

نتایج مطالعه حاضر مؤید این مطلب است که تغییرات جزئی در عملکرد تیروئید حتی در محدوده نرمال TSH می‌تواند در نمایه توده بدنی در افراد غیر سیگاری تأثیر گذارد.

سیاسگزاری

این پروژه با حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام یافته است. نویسندگان از کلیه پرسنل پژوهشکده که در انجام این پروژه ما را یاری نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌نمایند.

مصرف سیگار و فعالیت بدنی و افرادی که مقادیر TSH آنها در محدوده طبیعی نبوده و TPOAb مثبت داشتند. از جمله محدودیت‌هایی این مطالعه، اولاً مقادیر تیروکسین آزاد اندازه‌گیری نشد. ثانیاً متغیرهایی همچون رژیم غذایی، سطح تحصیلات و شیوه زندگی که می‌توانند بر BMI مؤثر باشد در این مطالعه در نظر گرفته نشد. ثالثاً افرادی که همزمان دارو مصرف می‌کردند و بیماری‌های غیر تیروئیدی مؤثر بر BMI و TSH داشتند از مطالعه خارج نشدند. همچنین به نظر می‌رسد که براساس نتایج حاصل از برخی مطالعات اندازه‌گیری میزان Lean body mass نسبت به نمایه توده بدن بهتر می‌توانست نیاز به لوتیروکسین را تعیین کند [۲۹].

مأخذ

1. Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine* 2006; 29:109-117.
2. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9:88.
3. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999-2008. *JAMA* 2010; 303:235-241.
4. Kleiser C, Schaffrath Rosario A, Mensink GB, Prinz-Langenohl R, Kurth BM. Potential determinants of obesity among children and adolescents in Germany: results from the cross-sectional KiGGS Study. *BMC Public Health* 2009; 9:46.
5. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, King MA, Pickett W. Overweight and obesity in Canadian adolescents and their associations with dietary habits and physical activity patterns. *J Adolesc Health Care* 2004; 35:360-7.
6. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 2008; 168:587-592.
7. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4019-4024.
8. Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30:100-105.
9. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn JA. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:125-128.
10. Asvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:5023-5027.
11. Makepeace AE, Bremner AP, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V, et al. Significant inverse relationship between serum free T4 concentration and body mass index in euthyroid subjects: differences between smokers and nonsmokers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:648-652.
12. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian Urban Population: Tehran Lipid And Glucose Study. *Soz Praventivmed* 2002; 47:408-426.
13. Montoye HJ. Energy Costs of Exercise and Sport. In: Maughan J, ed. *Nutrition in Sport*. 7th ed. London: Blackwell Science 2000; 53-72.
14. Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Assadi M, Azizi F. The incidence of thyroid function abnormalities and natural course of subclinical thyroid disorders, Tehran, I. R. Iran. *J Endocrinol Invest* 2011; 30.
15. Silva JE. The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2003; 139:205-213.
16. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WG, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1988; 318:467-472.
17. Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose

- changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1118-1125.
18. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:233-239.
 19. Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin. *Thyroid* 2007; 17:413-419.
 20. Dall'Asta C, Paganelli M, Morabito A, Vedani P, Barbieri M, Paolisso G, et al. Weight loss through gastric banding: effects on TSH and thyroid hormones in obese subjects with normal thyroid function. *Obesity* 2010; 18:854-857.
 21. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3088-3091.
 22. Onur S, Haas V, Bosy-Westphal A, Hauer M, Paul T, Nutzinger D, et al. L-tri-iodothyronine is a major determinant of resting energy expenditure in underweight patients with anorexia nervosa and during weight gain. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:179-184.
 23. Díez JJ, Iglesias P. Relationship between thyrotropin and body mass index in euthyroid subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(3):144-50.
 24. John U, Hanke M, Rumpf HJ, Thyrian JR. Smoking status, cigarettes per day, and their relationship to overweight and obesity among former and current smokers in a national adult general population sample. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:1289-1294.
 25. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:491-499.
 26. Czarnywojtek A, Warmuz-Stangierska I, Zdanowska J, Florek E, Zgorzlewicz M, Ruchała M, et al. Smoking and thyroid disease--review of literature. *Przegl Lek* 2009; 66:878-881.
 27. Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH levels in smokers and non-smokers. The 5th Tromsø study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114:343-347.
 28. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:6077-6086.
 29. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:124-127.